THE RECOVERY KERNEL

Neuroscience Reference Series.

ΔFosB

MOLEKUL NAVIKE

Mehanizam, genetika, testiranje i vreme uklanjanja — Drugo izdanje.

⚠ RESURS ZA SMANJENJE ŠTETE I EDUKACIJU – NIJE MEDICINSKI SAVET NI SAVET ZA GENETSKA TESTIRANJA.

U slučaju krize, pozovite 112 ili pošaljite SMS na findahelpline.com.

Napomena pre nego što počnete.

Ovo je drugo izdanje ovog vodiča, proširenо sa preciznijim molekularnim mehanizmom, stvarnom eksperimentalnom genetikom koja stoji iza stabilnosti ΔFosB (za razliku od komercijalnih genetskih panela koje većina ljudi može da testira), odeljkom o tome šta testiranje DNA i epigenetike trenutno može i ne može da vam kaže, i dva pitanja koja se stalno pojavljuju u zajednicama za oporavak: zašto se čini da upotreba više različitih supstanci otežava povratak u normalno stanje, i zašto se povratak u stanje zavisnosti nakon namernog prekida često dešava sa punom snagom gotovo odmah.

Iste principi kao u prvom izdanju i dalje važe: ΔFosB nikada nije direktno meren u živom ljudskom mozgu. Sve informacije o njegovom akumuliranju i propadanju potiču iz studija na glodarima, eksperimenata sa virusnim vektorima za genetičku manipulaciju i nekoliko studija ljudskog tkiva nakon smrti. Vremenski okvir kod ljudi ovde su ekstrapolacije, jasno označene kao takve. Kada je ovo izdanje sigurnije od prethodnog, to je zato što je osnovna naučna podloga zaista specifičnija, a ne zato što je neizvesnost nestala.

Ključni dokazi.

Isti nivoi dokaza koji se koriste u celom zborniku Recovery Kernel važe i ovde:

- USPOSTAVLJENO — snažni, ponovljeni, konsenzusni dokazi (obično konsenzus modela na životinjama za ΔFosB, a za ljude, konsenzus je naveden).
- VEROVATNO — dosledni mehanistički ili posmatrački podaci koji ukazuju na isti pravac.
- NEISKAZANO — verovatno, u ranom stadijumu, još uvek nema konsenzusa.
- ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA — obrazac koji se koristi u sintezi ovog okvira; tretirajte ga kao hipotezu, a ne kao činjenicu.
- KONTROVERZNO/MEŠOVITO — aktivna neslaganje u literaturi.
- NEJE UTVRĐENO — uključeno jer ljudi pitaju, ali još uvek nema dovoljno dokaza.

1. Šta je zapravo ΔFosB — mehanizam, u celini.

[USPOSTAVLJENO] (modeli na životinjama; ovaj specifični put je dobro karakterisan u literaturi o neuroznanosti zavisnosti, povezanoj sa grupom Erika Nestlera).

ΔFosB je skraćena varijanta transkripcije gena FOSB, i ona deluje kao transkripciona faktorka – protein koji uključuje ili isključuje druge gene – i koncentrisana je u nukleus akumbensu,

dorsalnom strijatumu i hippocampalnom dentatnom girusu. Razlog zašto se ona akumulira umesto da se resetuje nakon svake ekspozicije, svodi se na dva uzastupna biohemijska događaja:

- Splicing uklanja izlazna vrata. Pod ponovljenom stimulacijom, kaskada signalizacije (koja prolazi kroz aktivaciju dopaminergičkog receptora D1, put aktivina/ALK4 i kompleks proteina SMAD3–PCBP1) uzrokuje da se pre-mRNA gena FOSB splajšuje drugačije nego što bi se normalno splajšovao. Rezultajući protein ΔFosB nema C-terminalni region koji puni protein FosB koristi da bi signalizirao za svoju brzu destrukciju putem sistema ubikvitin-proteazoma. Bez tog regiona, ΔFosB već traje duže od svog roditeljskog proteina, ali je i dalje umereno podložan degradaciji u ovom stadijumu.
- Fosforilacija zatvara vrata. Casein Kinase 2 (CK2), enzim koji je stalno aktivan u neuronima, dodaje fosfatnu grupu specifičnom rezidualu – Serinu 27 – blizu prednjeg kraja proteina ΔFosB. Ovo menja oblik proteina dovoljno da ga zaštiti od svih ostalih puteva koji bi ga inače razgradili. Ova fosforilisana forma je stabilni izoform od 35–37 kDa koji se akumulira uz ponovljenu upotrebu droga i koji ostaje dugo nakon što bi jedinstvena upotreba bila eliminisana.

Tabela izoforma ispod objašnjava praktičnu razliku koju to predstavlja.

Izomorf.	Približna masa.	Šta ga čini takvim?	Put degradacije.	Upornost.
Puni dužinski FosB.	~50 kDa	Zadržava oba C-terminalna degron domena.	Direktno ciljanje C-terminalnih degrona putem ubikvitin-proteazomnog sistema.	Prolazno — sati.
Ne-fosforilisani ΔFosB.	~33 kDa	Alternativno spajanje na granici eksona-4/introna-4 uklanja C-terminalne degrone, ali Ser27 ostaje nezaštićen.	Proteozomalna degradacija putem izloženog N-terminalnog regiona.	Umereno — od nekoliko sati do otprilike jednog dana.
FosB fosforilovan ("stabilan").	~35–37 kDa	Kinaza Casein 2 (CK2) fosforiluje Ser27, što menja oblik proteina dovoljno da blokira preostale puteve degradacije.	Otporan na uklanjanje putem proteazoma, a istovremeno fosforilisan.	Persistentan — akumulira se tokom nedelja ponovljene izloženosti, detektuje se tokom nekoliko nedelja do otprilike dva meseca nakon što prestane izloženost, prema studijama na glodarima.

Ukratko: ΔFosB se ne akumulira jer se stalno proizvodi više njega — transkripcija mRNA zapravo prilično brzo opada nakon što prestane izloženost leku. On se akumulira jer, nakon što se fosforiluje, prestaje da se uklanja normalnom brzinom. Opisivanje oporavka, na molekularnom nivou, u suštini je priča o čekanju dok se ne razgradi protein koji je specifično dizajniran da otporan na brzo uklanjanje.

2. Indukcija proteina FosB u oblasti "Recovery Kernel" za različite supstance.

"Relativna indukcija" procenjuje dopaminergičku snagu, brzinu početka dejstva i tipičnu frekvenciju ponovne doze - tri varijable sa kojima se, prema dosadašnjim istraživanjima na životinjama, dosledno povezuje količina akumuliranog ΔFosB proteina.

Substanca / ponašanje	Primarni mehanizam koji doprinosi povećanju nivoa ΔFosB.	Relativna indukcija.	Dokaz.
Alkohol.	Ponavljajući talasi GABA/glutamata i dopamina usled upotrebe u navikama "binge".	Umereno-visoko (zavisno od doze/načina primene).	USPOSTAVLJEN (životinja)
Kokain.	Direktna blokada DAT; veliki, brzi porasti dopamina.	Visoko.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Kokain.	Isti mehanizam kao kod kokaina, uzet u organizam za oko 8 sekundi pušenjem.	Vrlo visoka — najbrži početak delovanja uzrokuje najbrži indukciju.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Metamfetamin.	DAT/NET reverzija — oslobađanje dopamina, a ne samo blokada reapsorpcije.	Vrlo visoko.	USPOSTAVLJEN (životinja)
MDMA	Masivna serotonska + umerena dopaminska oslobađanje.	Umerena (serotonergička neurotoksičnost ograničava frekvenciju ponovne doze).	VEROVATNO
Nikotin.	Desenzitivacija nikotinskih receptora koja dovodi do čestog ponavljanja doze (10-20 puta dnevno).	Visoka frekvencija kompenzuje nisku potentnost po dozi.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Heroin / opioidi na recept.	Aktivacija mu-opioidnih receptora inhibira dopaminske neurone VTA.	Umereno – Visoko	USPOSTAVLJEN (životinja)
Fentanil.	Isti put kao kod heroina, mnogo veća potentnost i brži početak delovanja.	Visoko.	VEROVATNO
Benzodiazepini.	Poboljšanje funkcije GABA receptora; indirektno smanjenje inhibicije dopamina.	Nizak – Umeren	NASTAJUĆI
Kanabis (THC)	Aktivacija CB1 receptora inhibira dopaminske neurone u VTA (ventral tegmental area).	Nizak – Umeren	NASTAJUĆI
Ketamin.	NMDA antagonizam; dopaminergički efekti su manje direktni nego kod stimulansa.	Nizak – Umeren	NASTUPAJUĆI
GHB	Agonizam GABA-B receptora;	Nizak –	NASTAJUĆI

Substanca / ponašanje	Primarni mehanizam koji doprinosi povećanju nivoa ΔFosB.	Relativna indukcija.	Dokaz.
	dopamin efekti indirektni i bifazni.	Umeren	
Kratom.	Mešana mu-opioidna parcijalna agonija pri višim dozama.	Niska – Umerena (zavisno od doze).	NASTUPAJUĆI
Mefedron (4-MMC)	Kombinovani inhibitor za DAT/NET/SERT, sličan kokainu, ali sa kraćim trajanjem dejstva.	Visoka – kratak poluživot zahteva čestu ponovnu dozu.	NASTAJUĆI
Methedrona (bk-PMMA / 4-MeO-metkatinon)	Strukturalno slično mefedronu; snažan inhibitor SERT-a sa slabijom aktivnošću na DAT.	Umerena do visoka – ima manji dopaminergički efekat od mefedrona, ali frekvencija ponovnog uzimanja je slična.	ISKUSTVO KORISNIKA/SISTEMA — zaključeno na osnovu klase katinona, nema posebnih studija.
Kocke / igrice / drugi ponašajni obrasci.	Isti sistem nagrađivanja, aktiviran varijabilnim rasporedom nagrađivanja, a ne molekulom.	Umerena do visoka aktivnost sa čestim angažmanom.	USPOSTAVLJENO (paradigmama sa životinjama i prirodnim nagradama).
Hiperkalorična hrana / šećer.	Intermitentno prejedanje hranom bogatom šećerom/masnoćama pokazuje isti potpis ΔFosB u području accumbens kao i studije o drogama.	Umereno.	VEROVATNO

Metedrona nikada nije bila predmet posebne studije ΔFosB; njena evidencija je izvedena iz njene klasifikacije kao katinon, a ne iz direktnih dokaza.

3. Rokovi za obradu zahteva — Šta podaci zapravo pokazuju.

Vreme potrebno za pojavu ΔFosB nikada nije direktno izmereno kod živog čoveka. Sve navedene vrednosti potiču iz istraživanja na tkivima mozga životinja ili iz malog broja studija na leševima. Smatrajte ovo kao mapu osnovne biologije, a ne kao lični vremenski okvir.

Faza.	Šta se dešava na molekularnom nivou?	Približna trajanje.	Dokaz.
Oštar porast.	Ne-fosforilisani ΔFosB se pojavljuje nakon jedne ekspozicije; kratkotrajni, uglavnom uklonjen.	Od nekoliko sati do otprilike jednog dana.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Stabilizacija.	Ponavljano izlaganje proizvodi ΔFosB, fosforilovan CK2 enzimom, bez degron sekvence, koji je otporan na proteozomalnu degradaciju i ostaje prisutan.	Razvija se tokom dana ili nedelja, uz ponovljenu upotrebu.	USPOSTAVLJEN (životinja)

Faza.	Šta se dešava na molekularnom nivou?	Približna trajanje.	Dokaz.
Maksimalna akumulacija.	Kontinuirana, ponavljajuća izloženost doprinosi bržem povećanju stabilnog bazena nego što dolazi do njegove degradacije.	Oko 2–4+ nedelje intenzivne, ponavljajuće upotrebe; uticaj se povećava sa dozom/фреквенцијом.	VEROVATNO (zavisno od vrste životinje i doze).
Zaustavljanje dejstva mRNA nakon poslednje upotrebe.	Novi FOSB se smanjuje u roku od otprilike jednog dana nakon prestanka terapije – ne proizvodi se više novih proteina.	~24–48 sati	VEROVATNO (životinja)
Smanjenje proteina.	Pre-postojeća stabilna ΔFosB se razgrađuje sporo u nucleus accumbensu i strijatumu, uprkos tome što je transkripcija prestala.	Nedelje do nekoliko meseci u studijama na glodarima; detektovano u ljudskom postmortem tkivu danima nakon smrti, što odražava stvarnu strukturnu stabilnost.	VEROVATNO (životinja + ograničena obdukcija na ljudima nakon smrti)
Strukturna / hromatin stabilnost.	Promene u gustini dendritskih šiljaka i remodelovanje hromatina (vidi odeljak 4) traju duže od samog proteina.	Može se protegnuti mesece nakon što se prestane primati supstancu, čak i kada se ne mogu više meriti promene u proteinu FosB kod životinja.	NASTAJUĆI

Praktična primena: najveći pad proteina ΔFosB verovatno se dešava u prvim nedeljama nakon prestanka korišćenja supstance. Ali – i ovo je deo koji većina objašnjenja preskače – uklanjanje proteina nije isto kao resetovanje neuralnog kola. Ta razlika je tema sledećeg odeljka, i ona je važnija od gotovo svega u ovom vodiču.

4. Hromatin koji preživljava protein.

[USPOSTAVLJENO] (životinjski modeli)

Dok je aktivan, ΔFosB ne samo što se nalazi u jezgru, već privlači mašineriju za remodelovanje hromatina do specifičnih gena, a ta mašinerija ostavlja tragove koji traju i nakon što ΔFosB prestane da postoji.

- Na genima, on suprimira – kao što je c-fos – ΔFosB se veže za AP-1 lokuse na promotoru i regrutuje Histon Deacetilazu 1 (HDAC1). HDAC1 uklanja acetilne grupe sa susednih histonskih repova (H3K9), čime se ta regija DNA komprimuje u heterohromatin. Gen postaje teži za aktivaciju – što je vrsta desenzitizacije koja traje i nakon što protein ΔFosB prestane da postoji.
- Na genima, on aktivira — uključujući CDK5, podjedinicu AMPA receptora GluA2 (GRIA2) i ARC — ΔFosB regrutuje BRG1, osnovnu motornu podjedinicu kompleksa za remodelaciju

hromatina SWI/SNF. BRG1 otvara hromatin na ovim lokacijama, a kao posledica toga dolazi do merljivo povećane gustine dendritnih šiljaka na neuronima u nagradnom krugu.

Ovo je mehaničko objašnjenje za nešto što ljudi u oporavku već znaju kroz iskustvo: navika nije "pređena" samo zato što je akutna želja nestala i što je protein koji je pokretao tu želju, u principu, razgrađen. Kolo je fizički preuređeno — više dendritnih nastavaka, drugačija ekspresija receptora, drugačiji hromatinski pejzaž na određenim genima — i to preuređenje je sporiji, dugoročni deo "vratiti se u normalu". To je takođe direktno objašnjenje za odeljak 8 i 10 ispod.

5. Stabilizatori — Šta ostaje stabilno, a šta skače.

Sve u odeljku 2 doprinosi akumulaciji ΔFosB putem pulsirajućih signala – naglog porasta i pada aktivacije receptora, koji se ponavljaju. "Stabilizatori", u smislu koji se ovde koristi, su lekovi i nutritivni kofaktori koji ili izbegavaju taj obrazac "vrh-udubina" po dizajnu, ili podržavaju okolno biokemijsko okruženje, a ne utiču direktno na put indukcije. Ni jedna od ovih kategorija ne obrnute postojeću akumulaciju ΔFosB – ništa u ovom vodiču ne čini to brže od vremena. Ono što oni mogu verovatno da učine je da spreče dodatno povećanje, ili da spreče da susedni sistemi (sinteza dopamina/GABA, funkcija enzima zavisna od metilacije) budu dodatni izvor stresa tokom oporavka.

Psihijatrijski lekovi — šta se preklapa sa putanjom ΔFosB, a šta ne.

Neki psihijatrijski lekovi zaista imaju zajedničke mehanizme delovanja sa supstancama navedenim u tabeli u odeljku 2, i iskrena je da odgovor nije jednostavan "da" ili "ne", već se radi o kontinuumu.

Klasa lekova.	Isti mehanizam kao.	Relevancija proteina FosB.	Dokaz.
Antipsihotici (posebno antipsihotici prve generacije koji blokiraju receptore D2, npr. haloperidol).	Nije supstanca iz sekcije 2, ali hronična blokada D2 receptora izaziva sopstvenu adaptaciju striatuma.	Hronična terapija indukuje stabilne komplekse AP-1 slične ΔFosB u strijatumu u studijama na glodarima — što je mehanistički povezano sa razvojem tardivne diskinezije, adaptacije koja je odvojena, ali srodna, dugoročna adaptacija.	VEROVATNO (životinja)
Stimulansi (metilfenidat, soli amfetamina).	Isti DAT/NET mehanizam kao kod ilegalne metamfetamina (Odeljak 2).	Mehanički verovatno induktor, ali terapijske doze (stalne, često u formi za produženo oslobađanje, jednom dnevno) izbegavaju oštre pulsirajuće vrhove koji, čini se, najviše doprinose indukciji. Stvarni rizik je verovatno mnogo manji nego kod upotrebe u ilegalnim uslovima, ali nije nula.	EMERGENTNO — zajednički mehanizam, stepen nejasan.
Terapija opioidnim agonistima (metadon, buprenorfin).	Isti mu-opioidni receptor kao i heroin (odeljak 2).	Doslovno kliničko značenje termina "stabilizator" je: dugačak period polueliminacije i doziranje koje održava stabilnu koncentraciju leka su specifično dizajnirani da izbegnu oscilacije između maksimalne i minimalne koncentracije leka, koje se smatraju uzrokom jakog izazivanja. Ovo je jedan od ključnih razloga zašto je OAT (opioid agonist therapy) priznata, naučno dokazana	VEROVATNO — opravdano mehanizmom, sa klinički potvrđenom osnovom.

Klasa lekova.	Isti mehanizam kao.	Relevancija proteina FosB.	Dokaz.
		strategija stabilizacije, a ne nastavak procesa zavisnosti.	
Benzodiazepini (propisani, hronična upotreba).	Isti GABA-A mehanizam označen kao "niska-umjerena" vrednost u odeljku 2.	Hronična upotreba izaziva stvarnu fizičku zavisnost i teške simptome prekida – ali ovo je klasično objašnjeno kroz smanjenu aktivnost/toleranciju GABA-A receptora, a ne specifično kroz akumulaciju ΔFosB.	NASTAJUĆI
SSRI / SNRI lekovi.	Nije supstanca iz sekcije 2 — inhibicija reuptake serotonina/noradrenalina.	Hronična terapija antidepresivima zaista indukuje ΔFosB u studijama na životinjama, ali u hipokampusu i frontalnom korteksu, a ne u nukleusu akumbens, u putanju koja se smatra da podržava terapeutsku neuroplastičnost. Verovatno je bliža "zaštitnoj" putanji indukovanoj vežbom (odsek 12) nego putanji zavisnosti. Postoji stvarni sindrom prekida terapije, ali on nastaje putem mehanizama adaptacije receptora koji nisu povezani sa ΔFosB u nukleusu akumbens.	NEPOZNAT (indukcija); UTVRĐENO (postoji sindrom prekida, različan mehanizam)

Nijedan od ovih razloga ne bi trebalo da bude osnov za prekid potrebnih psihijatrijskih lekova, i ovo nije medicinski savet za to. Antipsihotici, stimulansi, opioidna agonistska terapija, benzodiazepini i antidepresivi svi nose stvarne, nezavisno dokumentovane rizike od prekida – neki od njih su medicinski ozbiljni – koji postoje bez obzira da li je ΔFosB deo slike. Svaka promena u režimu psihijatrijskih lekova treba da se vrši uz konsultaciju sa lekarom koji ga propisuje, na isti način kao što se u ovom vodiču naglašava da je prekid alkohola ili benzodiazepina nagli čin medicinska odluka, a ne stvar voljne snage.

Nutrijentni kofaktori.

Nijedan od tri nutrijenta navedena ispod nije bio proučavan direktno u odnosu na ΔFosB. Svaki od njih ima ulogu, dokumentovanu odvojeno, u biokemijskom okruženju na kojem se zasniva ovaj vodič – u sintezi dopamina/GABA i u adekvatnosti kofaktora MTHFR/MAOA (odsek 6, nivo 4) – bez da je dokazano da sam po sebi stabilizuje ΔFosB.

Nutrijent.	Uspostavljena uloga.	Plausan link sa ΔFosB.
P5P (Piridoksal-5'-fosfat — aktivni vitamin B6)	Obavezni kofaktor za AADC (enzim koji pretvara L-DOPA u dopamin i 5-HTP u serotonin) i za glutamat dekarboksilazu (enzim koji proizvodi GABA). Nivo vitamina B6 je ključan faktor koji ograničava sposobnost sinteze dopamina i GABA.	Veća sposobnost sinteze dopamina bi mogla, prema pretpostavci, značiti više sirovih signala koji snabdevaju kaskadu D1/PKA/CREB koja pokreće transkripciju FOSB (odsek 6, nivo 3) — to je zaključak zasnovan na stvarnoj biohemiji, a ne na izmerenom efektu. [NOVO, indirektno]
R5P (Riboflavin-5'-fosfat — aktivni B2 / FMN)	Kofaktor za flavoproteinske enzime, uključujući MTHFR (posebno relevantno za nosioce varijante C677T, čija je enzima termolabilnija i zavisna od FAD) i MAOA.	Dva koraka udaljena od ΔFosB — status riboflavina utiče na to koliko dobro funkcionišu geni MTHFR i MAOA, a ti geni već imaju samo posrednu, prethodnu važnost za ΔFosB (odsek 6, nivo 4). [NOVI, indirektni]

Nutrijent.	Uspostavljena uloga.	Plausan link sa ΔFosB.
Glicinat kalcijuma.	Obezbeđuje glicin (inhibitorni neurotransmiter i obavezni ko-agonista NMDA receptora). Ulazak kalcijuma kroz NMDA i naponsko-zavisne kanale aktivira CaMKII.	CaMKII je druga vrsta kinaze od CK2, koja zapravo fosforiluje Ser27 na proteinu ΔFosB (odsek 1) i koja je stalno aktivna, a ne primarno aktivirana kalcijumom. Nema pouzdane mehanističke veze sa stabilnošću ΔFosB. [NIJE USPOSTAVLJENO]

Praktični pristup: ovi suplementi podržavaju opštu neurohemijsku funkciju, bez obzira na to u kojoj fazi se osoba nalazi u odnosu na ΔFosB vremensku liniju, navedenu u odeljku 3 – ne zato što je dokazano da utiču na tu vremensku liniju, već zato što dopamin, GABA i enzimske sisteme zavisne od metilacije imaju svoje sopstvene važnosti, sa ili bez prethodne upotrebe supstanci.

6. Genetika i eliminacija — Četiri nivoa dokaza.

Genetika uklanjanja ΔFosB se deli u četiri nivoa, od najjače do najslabije dokazane. Važno je u kom nivou se nalazi neka tvrdnja, jer je najjača evidencija za mutacije koje niko prirodno ne nosi i za koje ne postoji komercijalni test – dok geni za koje ljudi mogu da urade test su mnogo udaljeniji od mehanizma.

Nivo 1 — Direktne, inženjerske mutacije u samom genu FOSB.

Ovo je najjači dokaz u celoj oblasti, i dolazi od direktne genetske terapije putem virusnih vektora u nucleus accumbens kod pacova — a ne od prirodnih ljudskih varijacija.

Varijanta.	Šta radi.	Uticaj na eliminaciju.	Dokaz.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Mutacija koja zamjenjuje serin za alanin na poziciji 27 — CK2 fizički ne može fosforilisati alanin.	Potpuno sprečava stabilizujuću fosforilaciju; u studijama sa virusnim vektorima koje su isporučile ovaj mutant u nucleus accumbens, uklanjanje ΔFosB se dramatično ubrzava, a dugoročna bihevioralna senzibilizacija se smanjuje.	USPOSTAVLJEN (životinja, inženjerski)
FOSB Ser27Glu (S27E) — fosfomimetik.	Zamena serina glutaminskom kiselinom, što imitira negativni naboj koji bi fosfatna grupa dodala — protein se ponaša kao da je trajno fosforisan.	Reprodukuje stabilnu konformaciju bez potrebe za enzimom CK2; zadržava produženu stabilnost i trajne bihevioralne efekte.	USPOSTAVLJEN (životinja, inženjerski)
FOSB ekson-4/intron-4 varijante mesta spajanja.	Prekinite vezivanje motiva PCBP1/SMAD3 koji usmerava alternativno spajanje.	Promoviše proizvodnju transkripata koja se vraća ka punoj dužini proteina FosB, koji zadržava degron i koji se brzo uklanja — manje stabilna varijanta ΔFosB se retko proizvodi.	VEROVATNO (životinja)

Nivo 2 — Trans-aktivni geni u modifikacionom aparatu.

Ovi geni kodiraju enzime i proteine kompleksa za spajanje koji deluju na ΔFosB. Prirodna ljudska varijacija u ovim genima verovatno ima značaja, ali nije direktno testirana u odnosu na nivoe ΔFosB kod ljudi – već je samo zaključena na osnovu mehanizma.

Gen.	Funkcija.	Uticaj na eliminaciju.	Dokaz.
CSNK2A1 / CSNK2B (katalitičke i regulatorske podjedinice CK2).	Kodirajte kinazu koja fosforiluje ΔFosB na Ser27.	Smanjena aktivnost CK2 ostavlja ΔFosB u svom nefosforilovanom, osetljivijem stanju — verovatno brža eliminacija.	VEROVATNO (životinjsko, mehaničko)
PCBP1 / SMAD3	Formirajte nuklearni kompleks koji upravlja događajem alternativnog spajkanja koji u početku proizvodi ΔFosB.	Varijante koje uzrokuju gubitak funkcije preusmeravaju produkciju transkripta ka celom FosB proteinu, što smanjuje količinu stabilnog ΔFosB proteina koji se formira.	VEROVATNO (životinjsko, mehaničko)
ACVR1B (receptorski protein ALK4)	Receptor koji se nalazi "uzvodno" od kompleksa spajkanja SMAD3/PCBP1 i koji se aktivira "nizvodno" od signalizacije dopamina D1.	Oštećeni signalizacijski putevi smanjuju proces spajkanja koji dovodi do varijante ΔFosB — ključnog elementa u istom putu.	Novi (životinjski, mehanički)

Nivo 3 — Geni sistema neurotransmitera višeg nivoa.

Ovo su stvarni rezultati istraživanja genetskih asocijacija kod ljudi, ali studije koje su ih proizvele su merile težinu zavisnosti, rizik od recidiva ili nivo kateholamina, a ne sam ΔFosB. Veza sa ΔFosB je razumna pretpostavka koja se zasniva na stvarnim podacima, a ne direktan nalaz. Pročitajte kolonu "navedena veza" sa odgovarajućom dozom skepticizma:

Gen / Varijanta	Funkcija.	Navedena veza sa ΔFosB.	Dokumentacija — Pažljivo pročitajte.
DRD1 (receptors dopamina D1) polimorfizmi.	D1 signalizacija pokreće kaskadu transkripcije PKA/CREB koja inicira transkripciju gena FOSB.	Varijante sa većom signalizacijom se predlažu da povećaju osnovnu transkripcionu aktivnost, što dovodi do veće količine supstrata u akumulacionom putu.	EMERGING — verovatna uzročno-posledična veza, koja se ne meri direktno u odnosu na nivoe ΔFosB kod ljudi.
CHRNB2 rs2072661	Varijanta 3' UTR u genu podjedinice nikotinskog receptora, koja je u studijama na ljudima povezana sa ozbiljnošću zavisnosti od nikotina i rizikom od recidiva.	Predloženo je modulirati holinergični uticaj na oslobađanje dopamina u mezolimbnom sistemu, što bi indirektno uticalo na sintezu ΔFosB.	VAŽNO — citirane studije na ljudima su merile težinu zavisnosti i rizik od recidiva, a ne sam ΔFosB; veza sa ΔFosB je zaključak, a ne direktno merenje.
DBH rs1541333	Varijanta u enzimu dopamin beta-hidroksilaze, koji pretvara dopamin u norepinefrin.	Predloženo je da se promeni ravnoteža dopamina/norepinefrina u nagradnim putevima, što bi uticalo na prag za indukciju ΔFosB.	VAŽNO – isto upozorenje: osnovna studija je merila nivo kateholamina i fenotip zavisnosti, a ne direktno ΔFosB.

Tier 4 — Standardni komercijalni panel za genetsku analizu.

Ovo su geni koje će testovi DNK za potrošače (u formatu sirovih podataka kompanije 23andMe, ili panel koji se pominje drugde u kompilaciji Recovery Kernel) realno prijaviti. Nijedan od njih

nije blizu mehanizma – oni su, jednom, a ponekad i dva puta, udaljeni od bilo čega što direktno utiče na ΔFosB.

Gen.	Šta zapravo radi.	Link do uklanjanja ΔFosB.
COMT	Razgrađuje dopamin/norepinefrin, uglavnom u prefrontalnom korteksu. Val/Val = brza eliminacija; Met/Met = sporija eliminacija.	Bez direktnih podataka. Moguća posredna veza preko kontrasta dopaminskog signala. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA]
MTHFR	Regulise metabolizam folata i metilacijsku sposobnost u celom telu.	Nema dokazanih veza sa degradacijom ΔFosB specifično. [NIJE USPOSTAVLJENO]
OPRM1 (A118G)	Menja afinitet vezivanja za mu-opioidni receptor.	Direktno uzrokuje intenzitet indukcije povezan sa opioidima; ne meri se u odnosu na eliminaciju ΔFosB. [NOVO]
GABRA2	GABA-A receptorska podjedinica; povezana sa rizikom od zavisnosti od alkohola.	Verovatni uzročnik dopaminergičke inhibicije izazvane alkoholom. [NOVO]
FAAH (C385A)	Razgrađuje anandamid; alel A povećava osnovni nivo endokanabinoidnih jedinjenja.	Mogući, iako posredni, faktor koji utiče na osetljivost na nagradu povezanu sa kanabisom. [NOVO]
MAOA	Razgrađuje dopamin, serotonin i norepinefrin.	Mogući posredni doprinos putem brzine uklanjanja monoamina. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gen transportera serotonina; povezan sa reakcijom na stres u mnogim studijama.	Nema dokaza koji povezuju ovaj gen sa dinamikom ΔFosB. [NIJE USPOSTAVLJENO]
ALDH2	Metabolizuje acetaldehid, koji nastaje tokom razgradnje alkohola; neaktivna varijanta uzrokuje crvenilo lica.	Uticaje obrazac konzumacije alkohola, a ne sam ΔFosB. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA, indirektno]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzimi jetre koji uklanjaju molekulu osnovnog leka iz krvotoka.	Odredite koliko brzo lek napušta telo, a ne koliko brzo ΔFosB napušta mozak. Uzmite u obzir samo indirektni efekat obrasca izloženosti. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA, indirektno]
HNMT	Metabolizuje histamin.	Nema pouzdane veze sa ΔFosB ili nagradnim putevima. [NIJE DOKAZANO]

Nijedan komercijalni test danas ne može da predvidi koliko će nedelja biti potrebno da se kod jedne određene osobe očisti bazen ΔFosB — to je tačno. Ali to je izjava o tome šta postoji na tržištu, a ne o tome šta je moguće. Protokol koji kombinuje ciljano resekvenciranje FOSB i njegovih modifikatora drugog nivoa (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), podatke o metilaciji celog genoma i longitudinalno praćenje biomarkera tokom perioda apstinencije, u principu, može da dovede istraživački tim značajno bliže personalizovanoj proceni vremena očišćavanja. Niko još nije objavio ili komercijalno validirao takav kompleksni sistem — on zahteva nekoliko različitih sistema testiranja. Raditi zajedno i koristiti longitudinalni dizajn, a ne samo jedan komplet. To je problem sa resursima i validacijom, a ne zakon prirode. Osoba koja ima odgovarajuću opremu, finansiranje i upornost mogla bi to izgrditi.

7. Testiranje DNA i epigenetike — Šta možete zapravo dobiti danas.

Standardno genotipiranje (SNP nizovi).

Genotipizacija sirovih podataka za potrošače (kao kod izvještaja u stilu 23andMe, ili panel koji se koristi u ovom priručniku) čita fiksni skup poznatih pozicija sa jednim nukleotidom u cijelom genomu – uključujući gene treće i četvrte kategorije u tabelama iznad. Ne sekvencira gen FOSB u dovoljnoj dubini da bi se pronašli rijetki ili novi varijanti, i ne može da detektuje inženjerske mutacije prve kategorije, koje prirodno ne postoje kod ljudi. Korisno je za gene koje pokriva; nikada nije bilo dizajnirano da odgovori na ovo specifično pitanje.

Sekvenciranje cijelog genoma sa bisulfitom (WGBS).

[NEKOLIKO] u primeni na ovo konkretno pitanje.

WGBS je metoda sekvencioniranja koja mapira metilaciju DNA – sloj epigenetskih oznaka – preko celog genoma, a ne samo da čita fiksne genetske varijante. Verzije sa većom rezolucijom (često prodavane kao "WGBS 30x", što se odnosi na prosečnu pokrivenost sekvencioniranja 30 puta) pružaju gušći i pouzdaniji mapu metilacije. Sequencing.com trenutno nudi proizvod WGBS-30x kao jedan od najjeftinijih načina da pojedinci dobiju ovakve podatke o genomskoj metilaciji, umesto putem akademskih laboratorija.

Šta vam to može verovatno reći: obrasci metilacije su osnova istraživanja "epigenetskog sata" (procena biološkog uzrasta na osnovu DNK u krvi), a hronična izloženost supstancama je povezana sa detektabilnim promjenama metilacije u studijama zasnovanim na uzorcima iz krvi. Šta vam to trenutno ne može reći: ne postoji validan, objavljen bio-mark koji čita specifično stanje hromatina ΔFosB — preoblikovanje HDAC1/BRG1 koje je opisano u odeljku 4 — iz uzorka krvi ili pljuvačke. To preoblikovanje se dešava u neuronima nucleus accumbens, koji nisu dostupni za testiranje kod živog bića. Rezultat WGBS danas daje vam stvarne, zanimljive podatke o globalnoj metilaciji genoma; trenutno se to ne može pretvoriti u lični rezultati uklanjanja ΔFosB, bez obzira koliko su sirovi podaci dobri.

> Praktična primena: WGBS je vredno imati kao sirove podatke za nekoga ko želi da izgradi dugoročnu, dinamičku sliku svoje biologije, i to je zaista jedan od jeftinijih načina da se to postigne. Samo nemojte očekivati da vam današnji izveštaj da broj "nedelja do nestanka vašeg ΔFosB". Taj sloj interpretacije još ne postoji, za nikoga, ni po kojoj ceni.

8. Upotreba više vrsta droga i najteži povratak u normalno stanje.

[ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA] uz podršku mehanističkih i kliničkih podataka o ishodima.

Ljudi koji se oporavljaju od upotrebe više supstanci najčešće prijavljuju najsporiji i najteži povratak na normalno stanje, u odnosu na sve ostale u okviru programa Recovery Kernel, a postoji verovatno molekularni razlog koji se poklapa sa dobro dokumentiranim kliničkim nalazima.

- Konvergentna indukcija. Gotovo svaka supstanca u tabeli u odeljku 2 doprinosi akumulaciji ΔFosB putem istog zajedničkog završnog puta — dopaminskog signaliranja u nucleus accumbens — iako do tamo stižu putem različitih receptora (blokada DAT, aktivacija mu-opioidnih receptora, potencijacija GABA-A receptora, itd.). Korišćenje nekoliko od njih u istom periodu ne stvara odvojene, paralelne rezerve ΔFosB; već

pokreće isti akumulirajući bazen iz više pravaca istovremeno, što verovatno povećava akumulaciju brže i više nego što bi bilo koja pojedinačna supstanca sama po sebi.

- Stapljena remodelacija hromatina. Različite supstance ne moraju nužno da utiču na identične ciljne gene nizvodno od ΔFosB. Stimulansi, opioidi i alkohol imaju svoje dokumentovane nizvodne signale u literaturi o zavisnosti. Polidrugiranje verovatno znači širi uticaj na remodelaciju hromatina (odsek 4) na više gena i puteva, što predstavlja veći strukturalni problem koji treba rešiti, a ne samo veću dozu istog problema.
- Dokumentovani klinički ishodi. Bez obzira na molekularni mehanizam, upotreba više supstanci je dosledno povezana sa lošijom zadržanošću u terapiji, većim stopama recidiva i kompleksnijom medicinskom dezinoksikacijom u odnosu na upotrebu samo jedne supstance, što je potvrđeno u kliničkoj literaturi. Ovaj deo je na čvršćoj osnovi nego mehanizam specifičan za ΔFosB – to je dobro utvrđen rezultat, bez obzira na tačan molekularni doprinos koji se ispostavi.

Ništa od toga ne znači da je oporavak od upotrebe više supstanci izgubljena stvar — okvir Recovery Kernel postoji upravo za teške slučajeve. To znači da vremenski okviri prilagođeni za jednu supstancu (uključujući one u odeljku 3) treba da se čitaju kao minimum, a ne kao maksimum, za nekoga čija upotreba uključuje više od jedne klase droga.

Studija slučaja — Trojstvo "kemseksa" (metamfetamin, katononi, GHB)

"Hemseks" upotreba droga – najčešće metamfetamin, katinon kao što je mefedron ("cat"), i GHB/GBL, a ponekad uz dodatak MDMA ili ketamina – dosledno se od strane korisnika i službi za rehabilitaciju opisuje kao nešto od čega je izuzetno teško odustati. Molekularni opis u ovom vodiču objašnjava značajan deo razloga za to, iako ne sve.

Droga.	Indukcija proteina FosB (iz odeljka 2).	Uloga u Trojedinstvu.
Metamfetamin.	Vrlo visoko.	Najjači pojedinačni dopaminergički faktor u kombinaciji — inhibicija DAT/NET dovodi do direktnog oslobađanja dopamina, a ne samo do blokade reapsorpcije.
Mefedron / katinoni ("kat")	Visoko.	Kratak period polueliminacije zahteva čestu ponovnu dozu tokom sesije, što je samo po sebi glavni faktor koji doprinosi indukciji.
GHB / GBL	Nizak – Umeren	Mali doprinos ΔFosB sam po sebi — njegova važnost za ovu kombinaciju je zasebna, povezana sa fizičkom zavisnošću (vidi upozorenje ispod), a ne sa nagradnim sistemom.

Individuelno, samo dva od tri leka su snažni stimulansi ΔFosB. Ono što čini kombinaciju nesrazmerno teškom nije to što svaki komponent maksimalizuje isti mehanizam, već to što se nekoliko različitih faktora akumulacije, o kojima je rečeno ranije u ovom vodiču, akumuliraju istovremeno.

- Konvergentna dopaminergička indukcija (odeljak 8) — met i mefedron utiču na preklapajuće dopaminergičke puteve istovremeno, a ne sekvencijalno.

[USTALJENO] Sama seksualna aktivnost je nezavisni induktor ΔFosB, a ne samo pozadina za ponašanje. Studije na životinjama (Pitchers et al., 2010, od iste istraživačke grupe koja je uspostavila osnovni mehanizam ΔFosB) su otkrile da samo seksualno iskustvo dovodi do akumulacije ΔFosB u nucleus accumbens, VTA i prefrontalnom korteksu – i, što je posebno važno, da seksualno iskustvo povećava osetljivost životinja na nagradu koju pruža amfetamin. Ta dva podsticaja se ne pojavljuju samo istovremeno; postoji direktan dokaz da oni međusobno pojačavaju svoj uticaj na isti molekularni put.

- Struktura sesija uklanja jedan zaštitni faktor na koji ovaj vodič stalno upozorava. Sesije kemseks-a često traju mnogo sati ili čak nekoliko dana, sa ponovljenim doziranjem i minimalnim snom – a odeljak 12 već upozorava da je narušavanje sna verovatno faktor koji utiče na proces eliminacije. Strukturalno, ovo je blizu najgorem mogućem kombinovanju faktora rizika opisanih u celom ovom vodiču, koji se dešavaju istovremeno, ponavljano.

GHB/GBL predstavlja poseban i ozbiljan rizik koji nema veze sa ΔFosB: zavisnost se može razviti za nekoliko nedelja redovne upotrebe, a apstinencijalni simptomi se manifestuju putem istog GABA mehanizma kao kod alkohola i benzodiazepina. Može izazvati delirijum, konvulzije i komplikacije koje mogu zahtevati intenzivnu negu. Prekid redovne upotrebe GHB/GBL naglo i bez medicinskog nadzora je opasan. Ovo je ista kategorija upozorenja sa kojom počinje vodič o alkoholu – shvatite to veoma ozbiljno.

Što se tiče ishoda: klinička literatura o upotrebi metamfetamina u vezi sa "kemseksom" nezavisno dokumentuje značajno povećane stope depresije, anksioznosti, PTSP-a i psihoze u poređenju sa opštom populacijom, a te se stope pogoršavaju sa ozbiljnošću zavisnosti. Studije lečenja GHB/GBL posebno ukazuju da je upotreba više supstanci i intenzivnija upotreba prediktor lošeg pridržavanja terapije. To je u skladu sa, ali ne objašnjava u potpunosti, mehanizam ΔFosB koji je opisan u ovom vodiču – deo toga su nezavisni podaci o psihijatrijskim stanjima i ishodima terapije.

10. Pauze u korišćenju droga, "resetovanje" i zašto se povratak uz korišćenje događa brže.

Ovo je jedan od najvažnijih delova ovog vodiča, jer objašnjava nešto što gotovo svi u oporavku dožive, a vrlo malo ljudi im je ikada objasnili: namjerni prekid – "pauza u toleranciji", "mesec bez supstance", "pokušaj resetovanja" – nakon čega se osoba vrati korišćenju, a zavisnost se gotovo odmah vrati na punu snagu. Ne postepeno, tokom nedelja, kao prvi put. Vraća se brzo, kao da vreme nije prošlo.

[VEROVATNO] (bazirano na mehanizmu hromatina uspostavljenom u odeljku 4, primenjeno na ponovno aktiviranje - dobro poznati paradigram u istraživanju relapsa kod životinja)

Evo zašto se to dešava, rečima koje su lako razumljive: pauza zaista omogućava da protein ΔFosB sam od sebe propadne – taj deo "resetovanja" je stvaran, i to je deo koji vremenska linija u odeljku 3 opisuje. Ali, odeljak 4 opisuje nešto što protein ostavlja iza sebe kada propada: hromatin koji je preuređen na određenim genima (represovan kod c-fos putem HDAC1, otvoren kod CDK5/GluA2/ARC putem BRG1), i fizički povećana gustina dendritnih šiljaka na neuronima u nagradnom krugu koji su uključeni. Ništa od toga se ne vraća u prethodno stanje u istom vremenskom okviru kao protein. Krug nije vraćen u svoju pređašnju arhitekturu samo zato što je protein ΔFosB nestao. sama je prošla testove – radi se o spremnom sistemu koji se trenutno nalazi u stanju mirovanja.

Kada se upotreba droga nastavi, ona ne indukuje ΔFosB u "naivnom" krugu na isti način kao prvi put. Umesto toga, ona re-indukuje ΔFosB na krugu koji već ima gustinu dendritičnih šiljaka, ekspresiju receptora i dostupnost hromatina, što je "mašinerija" koja je jednom izgrađena i nikada u potpunosti nije rastavljena. Ponovno izgradnja stabilnog, akumuliranog bazena ΔFosB na "pripremljenom" krugu verovatno zahteva mnogo manje ponovljene ekspozicije nego što je bilo potrebno za prvi put, jer je većina "sirovog" strukturnog rada već obavljena. Ovo je u skladu sa klasičnim "drug-primed reinstatement" (ponovno uspostavljanje) paradiigmom u istraživanju relapsa kod životinja, gde... Jedna re-ekspozicija nakon perioda apstinencije može ponovno uspostaviti ponašanje usmereno na traženje droge mnogo brže nego što je originalno bilo potrebno za njegovo usvajanje – i to je najlogičnije biološko

objašnjenje za uobičajeno iskustvo "jednostavno sam se odmah vratio na to, na istom nivou, i nisam mogao da objasnim zašto se to vratilo tako brzo".

Praktična implikacija nije da su pauze beskorisne – smanjeno vreme izlaganja i dalje ima značaja, i svako smanjenje ukupnog akumuliranog ΔFosB je stvarni, fizički napredak. Implikacija je da pauza ne treba da se planira ili da se na nju računa kao na resetovanje na nulu. Krug pamti mnogo više od proteina, i nastavak upotrebe nakon pauze biološki je bliži nastavku priče nego početku nove.

11. Ćelijska senescencija i neuroinflamacija.

[NOVI SAD] (animal models; novija i manje razvijena oblast u odnosu na odeljak 1-4)

Uloga FosB proteina se proteže izvan krugova zavisnosti i obuhvata starenje ćelija i biologiju stresa. Kao deo kompleksa transkripcionog faktora AP-1 (gde se primarno povezuje sa JunD proteinom), on učestvuje u putevima koji su povezani sa ćelijskom senescencijom – stanjem u kojem ćelija prestaje da se deli i dobija izraziti, često inflamatorni, funkcionalni profil.

- U neuronima koji više ne mogu da se dele, hronični stres ili ekscitotoksičnost mogu da "guraju" ćelije u stanje poznato kao prerano starenje izazvano stresom (SIPS). Nastala aktivnost ΔFosB, zajedno sa povezanim faktorom (EGR3), povezana je sa povećanom ekspresijom gena za odgovor na oštećenje DNK (GADD45B/G) i p21 (CDKN1A), što u ovom kontekstu može da ošteti sinaptičku plastičnost i smanji neurogenezu u hipokampusu.
- U nenervnim ćelijama – astrocitima i mikrogliji – trajna aktivnost AP-1 povezana je sa Senescent-Associated Secretory Phenotype (SASP): senescentne glialne ćelije izlučuju inflamatorne signale koji mogu širiti niskogradnu neuroinflamaciju na susedne ćelije. Hronično povećanje hormona stresa (CRF, glukokortikoidi) verovatno dodatno podstiče ovaj ciklus.
- Odnosi nisu ujednačeno štetni — kontekst i regija mozga su važni. U hipotalamusu, povećana ekspresija ΔFosB povezana je sa zaštitnim metaboličkim efektima kod životinjskih modela starenja (bolja tolerancija glukoze, manji povezan porast telesne težine). U nekim studijama modela napada i Alchajmerove bolesti, akumulacija ΔFosB u hipokampusu čini se da ograničava gubitak ćelija usled ekscitotoksičnosti, čak i dok oštećuje neke funkcije pamćenja — što predstavlja pravi kompromis, a ne jednostavno negativan efekat.

Ovaj odeljak je uključen radi potpunosti i zato što je ovo oblast aktivnog istraživanja istog molekula – ne zato što menja nešto u odeljcima o vremenskom okviru oporavka iznad. To je novija, manje utvrđena oblast istraživanja u odnosu na mehanizme zavisnosti u odeljcima 1 i 4.

12. Šta zaista pomaže — poduprano istom literaturom.

- Održana apstinencija – najveći faktor uticaja i jedina stvar koja usporava akumulaciju supstanci brže nego što se one mogu razgraditi.

[USPOSTAVLJENO] Volontarna vežba indukuje ΔFosB u nucleus accumbens-u, ali putem drugačijeg puta nego što ga izazivaju opojne droge, puta koji je kod životinja povezan sa otpornošću i smanjenom potragom za drogama, a ne sa maladaptivnim putem. Isti protein, indukovan na drugačiji način, može da deluje protiv navike, umesto da je ojača.

- San – proteozomalna eliminacija u velikoj meri zavisi od adekvatnog sna; hronična restrikcija sna može usporiti normalizaciju (ovo nije dokazano).
- Smanjenje stresa – hronični stres samostalno povećava akumulaciju ΔFosB putem HPA ose, što se dodaje akumulaciji izazvanoj supstancama.

- Vreme, bez lepog prikaza — faza strukturalne stabilnosti u odeljcima 3 i 4 traje nedeljama do meseci, a ne danima. Očekivanje da će dvonedeljni vremenski okvir biti cela priča stvara nepotreban okidač za povratak, jer se želje ponovo javljaju kasnije iz čistih bioloških razloga — a prema odeljku 10, nastavak upotrebe u tom trenutku aktivira "pripremljene", a ne "naivne" neuralne mreže.

Završna napomena.

ΔFosB objašnjava, mehanički, zašto navika može nastaviti da utiče na nekoga dugo nakon što su razlozi za prestanak potpuno jasni – i zašto pauza, bez obzira koliko iskrena, nije isto što i povratak u prošlost. To nije cela slika, trenutno se ne može testirati kod živog bića sa preciznošću koju ljudi žele, i nijedan test na tržištu danas ne može da vrati datum kada ste dobili "zeleno svetlo". Koristite ga onako kako ostali delovi okvira "Recovery Kernel" zahtevaju da koristite svaki pojedinačni biološki element – kao jedan iskreni, uvek se razvijajući sloj u širem kontekstu, a ne kao presuda.

Dodatna literatura u ovoj seriji: Kako se oporaviti od alkohola, Kako se oporaviti od kokaina, Kako se oporaviti od "koka" (crack), i Kompletan priručnik (Volumen III – Bihevioralne zavisnosti i farmakološke opasnosti, i Volumen I – Krizna intervencija i biološki temelj).